

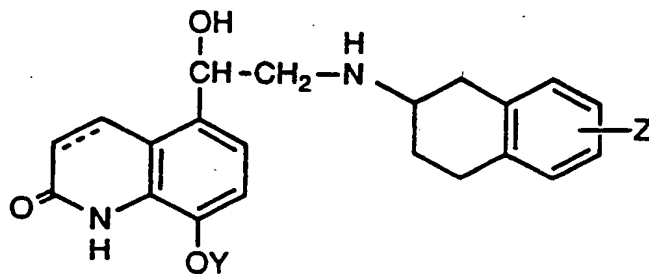


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 215/26 // A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/18007 (43) 国際公開日 1993年9月16日 (16.09.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00303 (22) 国際出願日 1993年3月12日 (12. 03. 93) (30) 優先権データ 特願平4/54733 1992年3月13日 (13. 03. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東京田辺製薬株式会社 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 土屋 亨 (TSUCHIYA, Susumu) [JP/JP] 森 寿昭 (MORI, Hiroaki) [JP/JP] 平塚幸蔵 (HIRATSUKA, Kouzou) [JP/JP] 武縄典子 (TAKENAWA, Noriko) [JP/JP] 尾坂和也 (OSAKA, Kazuya) [JP/JP] 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 松山直行, 外 (MATSUYAMA, Naoyuki et al.) 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: NOVEL CARBOSTYRIL DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規カルボスチリル誘導体

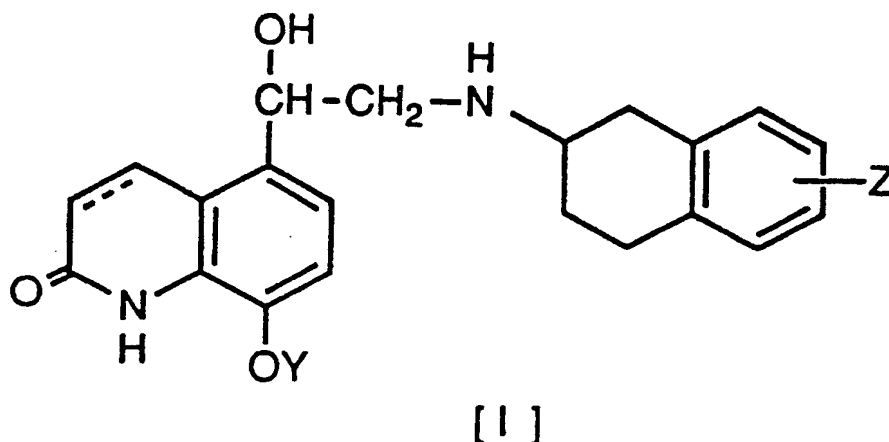


[1]

(57) Abstract

A carbostyryl derivative represented by general formula (I), which selectively acts upon β_2 -adrenaline receptor, and a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein -OY represents hydroxy, lower alkoxy or protected hydroxy; Z represents hydrogen, hydroxy, alkoxy or -OCH₂-A; A represents lower alkoxycarbonyl, N-(un)substituted carbamoyl, or linear alkylene substituted by lower alkoxycarbonyl or hydroxy; the broken line between the 3- and the 4-positions indicates that the bond therebetween is either single or double.

本発明は、 β_2 -アドレナリン受容体を選択的に作用する下記一般式 [I]



(式中、-OYは水酸基、低級アルコキシ基または保護された水酸基であり、Zは水素原子か、あるいは置換基として水酸基、アルコキシ基、または-OCH₂-A基を表し、Aは置換基として低級アルコキシカルボニル基、N置換または非置換のカルバモイル基あるいは低級アルコキシカルボニル基、または水酸基を有する直鎖状のアルキレン鎖であり、3、4位の点線は3、4位が飽和もしくは二重結合であることを表す。)で示されるカルボスチリル誘導体及び薬理学的に許容されるその塩である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明 細 書

新規カルボスチリル誘導体

5 技術分野

本発明は β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、かつ心臓に対する作用が弱い新規カルボスチリル誘導体に関するものである。

背景技術

- 10 高い β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、選択性のある化合物として、カルボスチリル骨格を持つプロカテロールが報告されている（ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、19巻、9号、1138～1142頁、1976年）。

- 15 しかしながら、 β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物の多くは心拍数増加（頻脈）という副作用を伴うことから、強い β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、かつ心臓に対する作用が弱い化合物の出現が引き続き求められている。

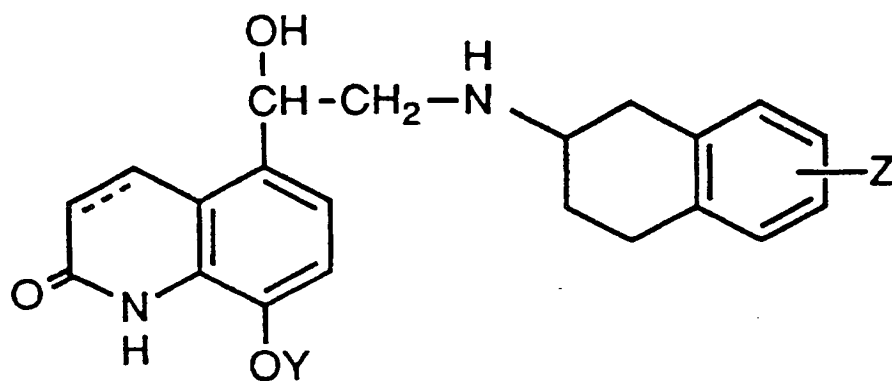
したがって、本発明の目的は、 β_2 -アドレナリン受容体選択性に優れた（特に心臓に対する作用が弱い）化合物を提供することにある。

20

発明の開示

本発明によれば、 β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有する下記の一般式（I）

25



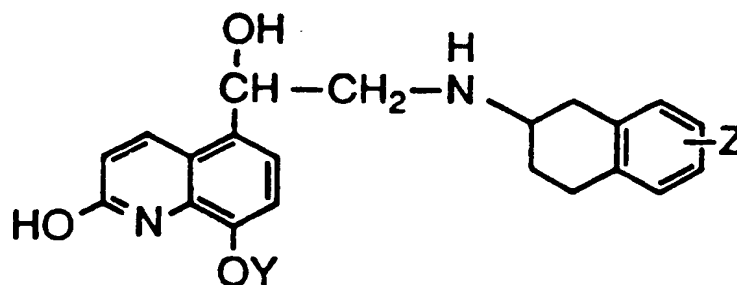
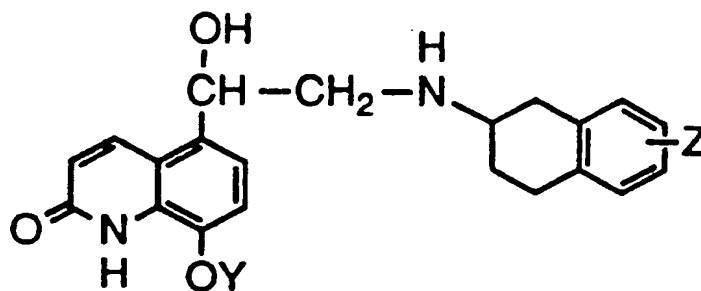
[I]

(式中、 $-OY$ は水酸基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基または保護された水酸基であり、 Z は水素原子か、あるいは置換基として水酸基、炭素数1～5個のアルコキシ基、または $-OCH_2-$ A基を表し、Aは置換基として低級アルコキシカルボニル基、N置換または非置換のカルバモイル基あるいは低級アルコキシカルボニル基または水酸基を有する炭素数1～4個の直鎖状のアルキレン鎖であり、3, 4位の点線は3, 4位が飽和もしくは二重結合であることを表す。)で示されるカルボスチリル誘導体及び薬理学的に許容されるその塩が提供される。

本発明化合物 (I) は2個の不斉炭素を有するため、4種の光学異性体が存在する。本発明はこれら4種の光学異性体及びこれらの混合物の全てをその範囲に含むものである。

なお、本明細書において『(RR)異性体』および『(RS)異性体』等の意味はカルボスチリルの5位置換基 $-CH(OH)-$ 部位の不斉炭素の配位を前に、テトラヒドロナフチル基の2位の不斉炭素の配位を後に示している。例えば、『(RS)異性体』は、 $-CH(OH)-$ 部位の不斉炭素の配位が(R)配位であり、テトラヒドロナフチル基の2位の不斉炭素の配位が(S)配位であることを示している。

さらに、化合物（I）で3、4位が二重結合を有する化合物は下記式で示される如く、相互変換可能な2種の互変異性体をとることができるので、本発明の範囲にはこれらの互変異性体のいずれも含むものである。



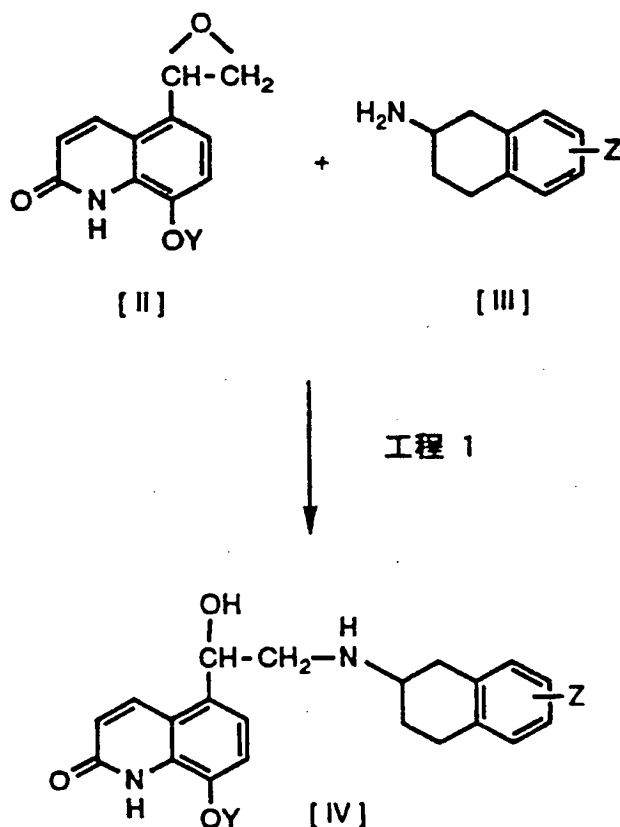
本発明化合物（I）の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば
特に限定されるものでなく、例えば塩酸、硝酸、硫酸、臭化水素酸、ヨ
ウ化水素酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレ
イン酸、リンゴ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、
カンファースルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の
有機酸との塩、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム等のアルカリ金
属またはアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。また、本発明化合物
（I）及びその薬理学的に許容されるその塩の水和物も本発明に包含さ

れる。

本発明化合物 (I) は、下記の工程 1 ～ 9 に従って製造することができる。

[工程 1]

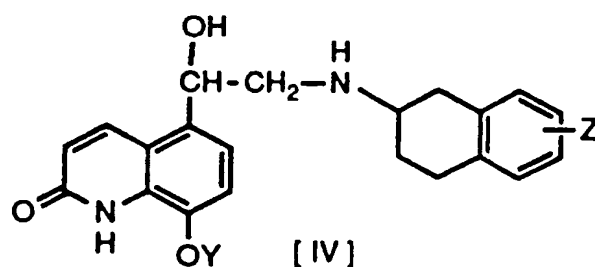
- 5 エポキシ体 (II) とアミノ体 (III) とを無溶媒または適当な溶媒を用いて反応に付すことにより付加体 (IV) を製造する。反応溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類やクロロホルム、ジメチルスルホキシド等が用いられるが、特に限定
- 10 されるものではない。反応温度は $-10 \sim 120^{\circ}\text{C}$ であるが、好ましくは $20 \sim 90^{\circ}\text{C}$ で行うのがよい。



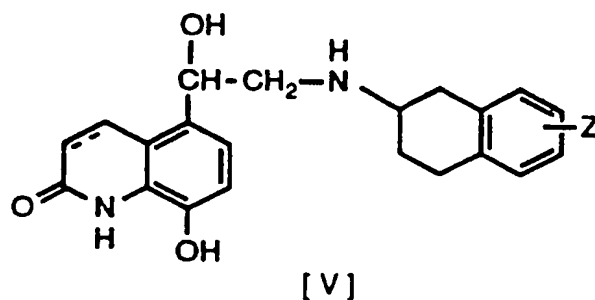
(式中、 $-\text{OY}$ は水酸基、フェニル基で置換されていてもよい低級ア

ルコキシ基または保護された水酸基であり、Zは水素原子か、あるいは置換基として水酸基、炭素数1～5個のアルコキシ基、または $-OCH_2-$ A基を表し、Aは置換基として低級アルコシカルボニル基、N置換または非置換のカルバモイル基あるいは低級アルコシカルボニル基、または水酸基を有する炭素数1～4個の直鎖状のアルキレン鎖であることを表す。)

この反応において、保護基Yとしては水酸基の保護に通常使用されている種々の保護基が使用できるが、ベンジル基が特に好ましい。



15 工程 2



[工程 2]

付加体 (IV) の 8 位水酸基の保護基の除去は常法により行える。Y がベンジル基の場合、触媒の存在下に接触還元もしくは CTH (カタリチック トランスファー ハイドロゲネーション = Catalytic

25

Transfer Hydrogenation) 法により脱ベンジル化を行い、(V) を製造する。

- 5 接触還元は触媒としてパラジウム-炭素 (Pd-C)、パラジウム黒等が使用される。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、水またはこれらの混合溶媒等が使用されるが、特に限定されるものではない。また、反応は常圧下、0～100℃とりわけ20～40℃で行うのが好ましい。脱ベンジル体が生成した後、更に長時間接触還元を続けることにより、付加体の脱ベンジル化と同時に3、4位の二重結合が還元された化合物を得ることができる。
- 10

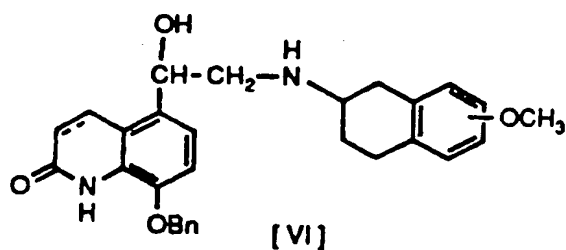
CTH法で脱ベンジル化を行う場合には、メタノール、エタノールなどのアルコール類を反応溶媒とし、パラジウム-炭素 (Pd-C) などの触媒存在下、過剰のギ酸アンモニウム、好ましくは50～300倍モルのギ酸アンモニウムを加えて、常温、常圧下で反応を行う。

- 15 (式中、-OYは保護された水酸基、好ましくはベンジル基を表し、Zは水素原子を表わすか、或いは置換基として水酸基、炭素数1～5個のアルコキシ基、または- OCH_2 -A基を表す。Aは前記と同一意味を有する。3、4位の点線は3、4位が飽和もしくは二重結合であることを表す。)

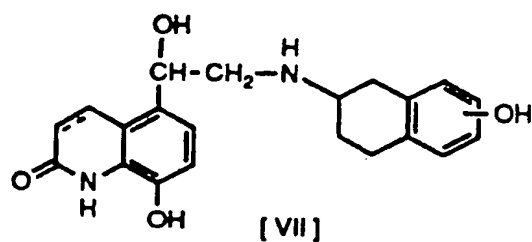
20 [工程3]

付加体(VI) (式中、3、4位の点線は3、4位が飽和もしくは二重結合であることを表す。) を三臭化ホウ素等の適当な脱メチル化剤で処理することにより、(VII) を製造できる。反応溶媒として塩化メチレン、クロロホルム等が使用されるが、特に限定されるものではない。

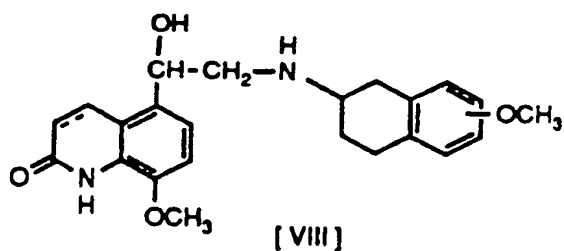
- 25 反応は-70～30℃とりわけ-30～20℃で行うのが好ましい。



工程 3



工程 4



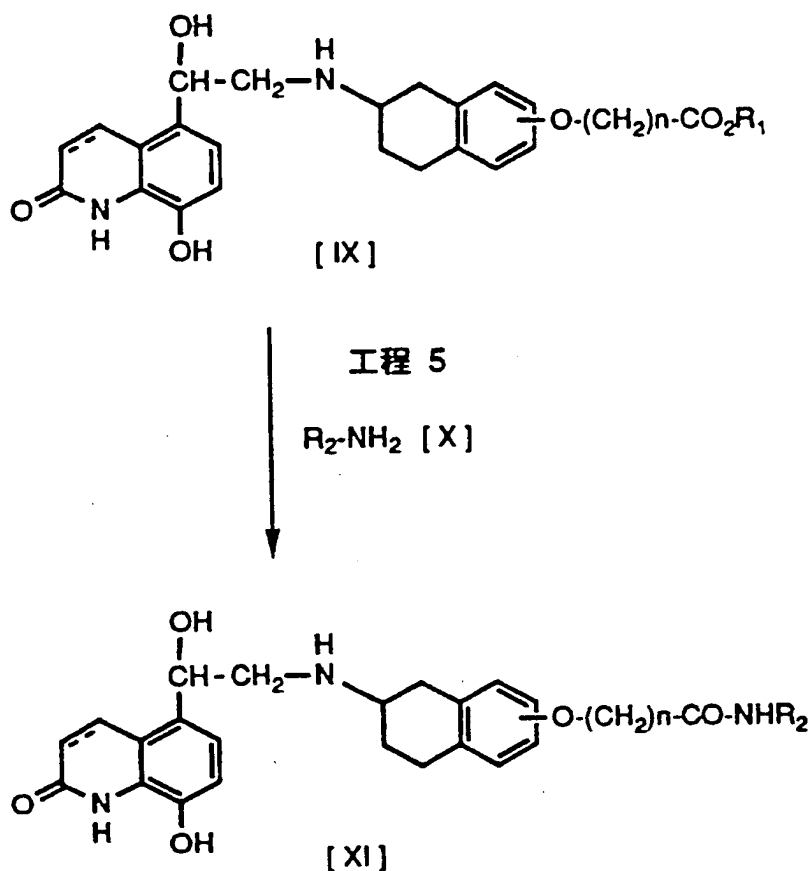
[工程 4]

付加体 (V I I) (式中、3、4 位の点線は 3、4 位が飽和もしくは二重結合であることを表す。) のアルキル化は反応溶媒としてメタノール等のアルコール溶液中、室温下でジアゾメタンを用いてメチル化することにより (V I I I) を製造できる。

25

[工程 5]

(X I) (式中、3、4位の点線は3、4位が飽和もしくは二重結合であり、 R_2 は水素原子かあるいは低級アルキル基であり、 n は1～5の整数を表す) は (I X) の側鎖のエステル基を過剰のアミン (X) と反応させて製造する。反応溶媒はメタノール、エタノール等のアルコールを用い、封管中、50～150℃とりわけ70～100℃で行うのが好ましい。

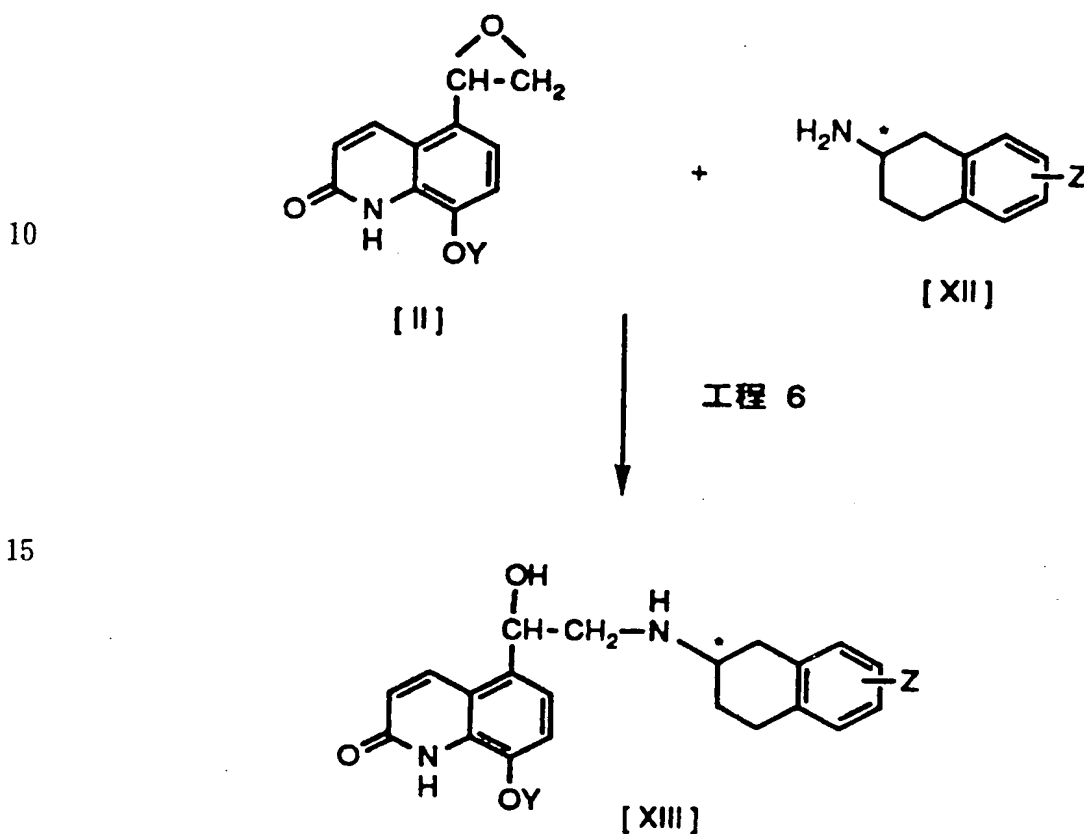


一般式 (I) の化合物は4種の異なる光学異性体の混合物である。それぞれの光学異性体は下記に示す方法 (工程6～9) で製造することができる。

25 [工程6]

エポキシ体 (I I) と光学活性なアミン (X I I) (Yはベンジル基

であり、Zは前記と同一意味を有する)を工程1と同じ条件で反応させ、
付加体(X I I I)を製造する。(X I I I)は光学活性な(2 R) -
アミノ体(X I I)を用いると(R R)体、(S R)体のジアステレオ
マー混合物が得られ、光学活性な(2 S) -アミノ体(X I I)を用い
ると(R S)体、(S S)体のジアステレオマー混合物が製造できる。



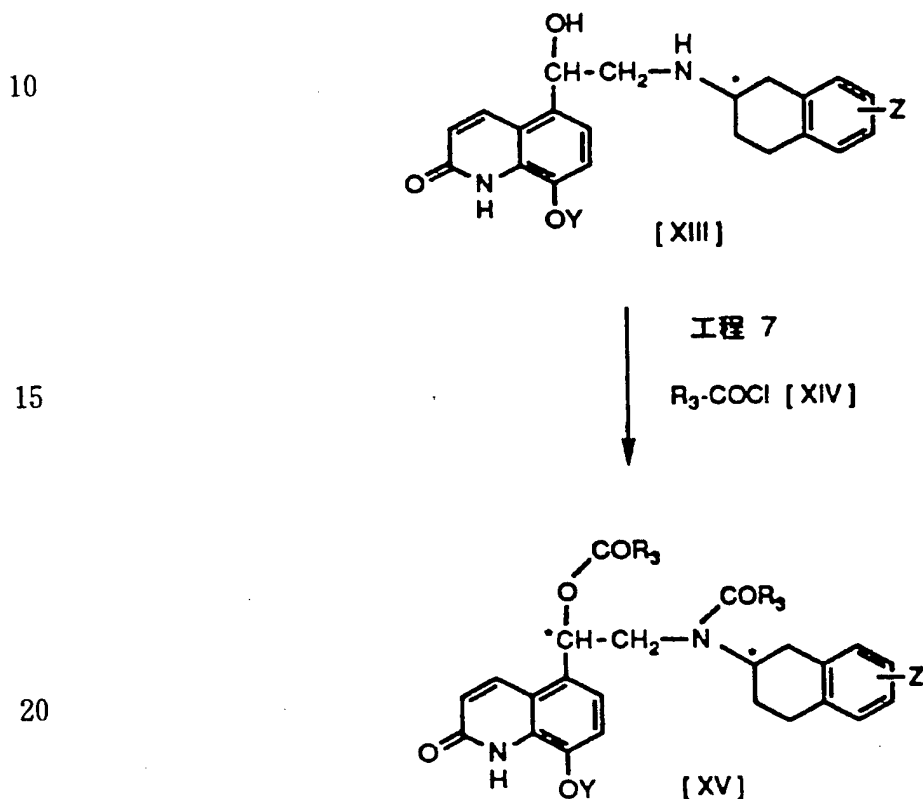
以下、(R R)体、(S R)体の2種ジアステレオマー混合物の分離
法について説明する。

[工程 7]

(R R)体、(S R)体の2種ジアステレオマー混合物である(X I I I)
を光学活性なアシル化剤(X I V)でジアシル体(X V)(Yはベンジ
ル基であり、Zは前記と同一意味を有する)にすることにより、シリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーで分離できるようになる。光学活性なアシル化剤 (X I V) としてはL-プロリン誘導体やカンファースルホン酸クロライドなどがあげられ、L-プロリン誘導体の中では (S) - (-) - N - (トリフルオロアセチル) プロリルクロライドが特に好ましい。

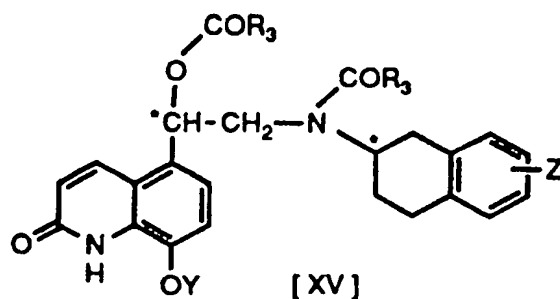
5 反応溶媒として塩化メチレン、クロロホルム等が使用されるが、特に限定されるものではない。反応は $-70 \sim 30^{\circ}\text{C}$ とりわけ $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で行うのが好ましい。光学活性なアシル化剤 (X I V) は (X I I I) に対して2倍モル必要である。



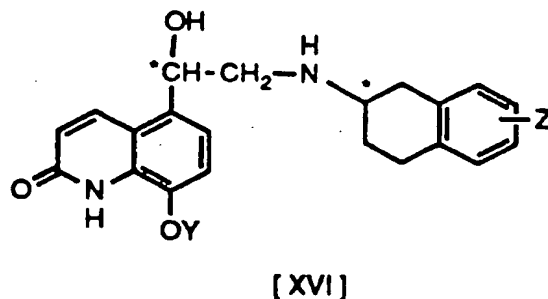
[工程 8]

25 工程7でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製したジアシル体 (X V) をそれぞれアルカリ加水分解することにより、純粋な光学異性体 (X V I) [(R R) 体と (S R) 体] (Yはベンジル

基であり、Zは前記と同一意味を有する）をそれぞれ製造できる。反応溶媒はメタノール、エタノール等のアルコールを用いるが、特に限定されるものではない。反応は $-30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ とりわけ $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行うのが好ましい。



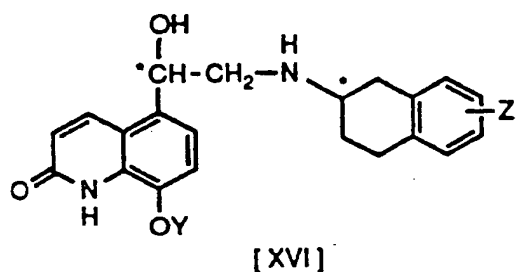
工程 8



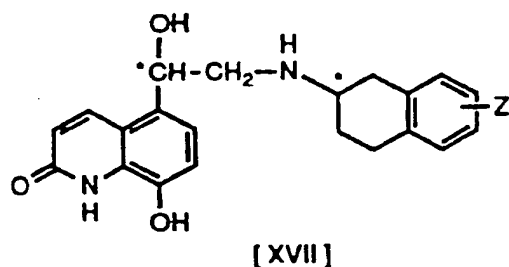
[工程 9]

純粋な光学異性体 (XVI) [(RR) 体と (SR) 体] の脱ベンジル化はそれぞれ工程 2 で使用した CTH 法で行える。(RR) 体から (RR) 体 (XVII) を、(SR) 体からは (SR) 体 (XVII) を製造できる。

25 同様な方法で光学活性な (2S) - アミノ体を用いて行えば、光学活性な (RS) 体と (SS) 体 (XVII) を製造できる。



工程 9



15 本発明化合物は、優れた、選択性のある β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有する。本発明の代表的な化合物の薬理作用を以下に示す。

[実験例 1]

常法により、モルモットの気管筋を摘出して標本作製した。標本は混合ガス（95% O_2 , 5% CO_2 ）通気下、37℃に保温した栄養液（タイロード液、0.03mM アスコルビン酸、0.03mM EDTA、10 μ M フェントラミン）を満たした栄養槽（organ bath）に懸垂し、1gの荷重をかけた。検体化合物を10分間隔で栄養槽内に累積的に加え、検体化合物添加による気管筋の弛緩の変化を記録計に記録した。気管筋拡張作用はイソプロテレノールによる最大弛緩に対する

25 50%弛緩が起こる検体化合物のモル濃度（ EC_{50} ）で表した。

[実験例 2]

常法により、モルモットの右心房を摘出し、混合ガス（95%O₂，5%CO₂）通気下、37℃に保温したクレブス液、0.03mMアスコルビン酸、0.03mMEDTA、10μMフェントラミンを満たした栄養槽（organ bath）に懸垂し、0.5gの負荷をかけ、
5 心収縮力、拍動数を記録計に記録した。被検薬は、2.5分間隔で栄養槽内に累積的に添加し、投与前後の拍動数よりEC₂₅（25%増強値）を求めた。

結果は第1表の通りである。比較のため、β₂-アドレナリン受容体選択的刺激剤（気管支拡張剤）として報告されている塩酸プロカテロール（表中PROと表示）の値も記載した。
10

15

20

25

表1 モルモット摘出気管筋及び右心房標本に対する代表的な化合物
の作用

	被検薬	モルモット気管筋 (β_2)	モルモット右心房 (β_1)	相対比
		ED ₅₀ (nM)	EC ₂₅ (nM)	(β_1/β_2)
5	化合物 1	0. 1 1	1 2 0	2. 3
	化合物 2	0. 3 2	9 0 0	5. 9
	化合物 3	0. 2 1	7 2 0	7. 2
	化合物 4	0. 0 0 8 8	> 3 0 0 0 0	> 7 2 0 0
	化合物 5	0. 0 3 2	> 3 0 0 0 0	> 2 0 0 0
10	化合物 6	1. 1	> 3 0 0 0 0	> 5 8
	化合物 7	1. 9	> 3 0 0 0 0	> 3 3
	化合物 8	0. 0 4 8	6 7 0	2 9
	化合物 9	0. 7 2	2 2 0 0 0	6 5
	化合物 1 0	0. 1 6	> 3 0 0 0 0	> 4 0 0
15	化合物 1 1	0. 6 1	> 3 0 0 0 0	> 1 0 0
	化合物 1 2	1. 5	> 3 0 0 0 0	> 4 2
	化合物 1 3	3. 8	> 3 0 0 0 0	> 1 7
	化合物 1 4	0. 0 0 0 7 0	3 1 0	9 3 0
	化合物 1 5	0. 0 3 4	1 4 0	8. 7
20	PRO [#]	0. 1 9	9 0	1. 0

: 塩酸プロカテロール

* 比は右心房の数値 (EC₂₅) を気管筋の数値 (EC₅₀) で割った値を、プロカテロールとの相対値で示したものである。

注)

25 化合物 1 : (実施例 7 の化合物)

8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ

－ 1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル) アミノエチル]
カルボスチリル・塩酸塩

化合物 2 : (実施例 4 2 の化合物)

5 8－ヒドロキシ－5－[1－ヒドロキシ－2－(6－メトキシ－1,
2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル) アミノエチル] カルボ
スチリル・塩酸塩

化合物 3 : (実施例 4 の化合物)

10 8－ヒドロキシ－5－[1－ヒドロキシ－2－(7－メトキシ－1,
2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル) アミノエチル] カルボ
スチリル・塩酸塩

化合物 4 : (実施例 1 2 の化合物)

8－ヒドロキシ－5－[1－ヒドロキシ－2－(7－エトキシカル
ボニルメトキシ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル)
アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩

15 化合物 5 : (実施例 1 9 の化合物)

8－ヒドロキシ－5－[1－ヒドロキシ－2－(7－エトキシカル
ボニルブトキシ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル)
アミノエチル] カルボスチリル

化合物 6 : (実施例 8 の化合物)

20 8－メトキシ－5－[1－ヒドロキシ－2－(7－メトキシ－1,
2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル) アミノエチル] カルボ
スチリル・塩酸塩

化合物 7 : (実施例 6 の化合物)

25 8－ヒドロキシ－5－[1－ヒドロキシ－2－(7－ペンチルオ
キシ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2－ナフチル) アミノエ
チル] カルボスチリル・塩酸塩

化合物 8 : (実施例 26 の化合物)

8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ
エチル]カルボスチリル・塩酸塩

5 化合物 9 : (実施例 28 の化合物)

8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)ア
ミノエチル]カルボスチリル・塩

化合物 10 : (実施例 32 の化合物)

10 8-ヒドロキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2R)-(7-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ
エチル]カルボスチリル・塩酸塩

化合物 11 : (実施例 36 の化合物)

15 8-ヒドロキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2S)-(7-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ
エチル]カルボスチリル・塩酸塩

化合物 12 : (実施例 31 の化合物)

20 8-ヒドロキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2R)-(7-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ
エチル]カルボスチリル・塩酸塩

化合物 13 : (実施例 35 の化合物)

8-ヒドロキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2S)-(7-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ
エチル]カルボスチリル・塩酸塩

25 化合物 14 : (実施例 38 の化合物)

8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-

ーエトキシカルボニルメトキシー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩

化合物15: (実施例40の化合物)

8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)- (7
5 ーエトキシカルボニルメトキシー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ー2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩

本発明の化合物は、強い β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、かつ心臓に対し作用が極めて弱いことから、気管支拡張剤、抗高血圧剤、切迫性早産予防剤及び腸疾患治療剤として使用できる。

10 以下に、本発明の代表的な化合物の製造例を示す。

[実施例1]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.8 g)
と2-アミノ-7-メトキシテトラリン (1.6 g) のイソプロピルア
ルコール (30 ml) 混合溶液を8時間加熱還流した後、溶媒を減圧下
15 留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロ
ロホルム: メタノール: 濃アンモニア水=100:4:0.1) に付し、
淡黄色油状物として8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-
(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミ
ノエチル] カルボスチリルを0.75 g (収率: 59%) 得る。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.53-1.70 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m),
2.52-3.16 (7H, m), 3.76 (3H, s), 5.09 (1H,
dd), 5.17 (2H, s), 6.58-6.59 (1H, m), 6.
67 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 7.01 (2H, t),
25 7.27 (1H, d), 7.39-7.44 (5H, m), 8.11,
8.12 (合わせて1H, それぞれd)。

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリルおよび適当に選ばれた1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン誘導体(テトラリン誘導体)を用いて前記実施例1の製造方法に従って製造し、下記に示す化合物を得る。

5 [実施例2]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル(0.39 g)と2-アミノ-7-エトキシテトラリン(0.76 g)から、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトロヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを0.36 g(収率: 56%)得る。

1H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.38 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.48-1.57 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.49-2.63 (1H, m), 2.68-3.10 (6H, m), 3.96, 3.97 (合わせて2H, それぞれq, J=6.7 Hz), 5.08-5.20 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J=10.4 Hz, 2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.26 (1H, d, J=10.4 Hz), 7.33-7.50 (5H, m), 8.14 (1H, d, J=9.8 Hz)。

20 [実施例3]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル(0.77 g)と2-アミノ-7-ペンチルオキシテトラリン(1.8 g)から、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトロヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを0.61 g(収率: 44%)得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.29–1.50 (4H, m), 1.54–1.84 (3H, m), 1.99–2.12 (1H, m), 2.51–2.69 (3H, m), 2.69–2.90 (3H, m), 3.91 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.03–5.15 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=10.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.35–7.50 (5H, m), 8.12 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$)。

[実施例 4]

実施例 1 で得た 8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (0.26 g) のエタノール (26 ml) 溶液に 10% Pd-C (50 mg) を加え、室温、1 気圧下で水素添加する。原料が消失した段階で、反応を止め、触媒をろ別する。ろ液を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させ、白色の結晶として 8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを 100 mg (収率: 48%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.74–2.00 (1H, m), 2.23–2.44 (1H, m), 2.74–3.68 (7H, m), 3.74 (3H, s), 5.42 (1H, dt), 6.69–6.76 (3H, m), 7.03 (2H, dd), 7.33 (1H, d), 8.39 (1H, d)。

[実施例 5]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボ
スチリル (0.36 g) のメタノール (20 ml) 溶液にギ酸アンモニ
ウム (1.0 g) を加え、室温で10分攪拌する。反応液に10% Pd
-C (0.10 g) を加え、室温で一晩攪拌する。原料の消失を確認後、
触媒をろ別、残渣に水を加え、ODSショートカラムクロマトグラフィー
(ODS: オクタデシルシリル, 逆相シリカゲルカラムクロマト) で精
製する。即ち、溶離液としてはじめ、イオン交換水のみで流し、目的物
をODSに吸着させる。次に、カラム内を十分量のイオン交換水で洗浄
後、メタノールで目的物を溶出させると油状物として8-ヒドロキシ
5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを0.10 g (収
率: 34%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.349, 1.353 (合わせて3H, それぞれt, $J=7.3\text{ Hz}$),
1.63-1.84 (1H, m), 2.11-2.28 (1H, m),
2.68-2.93 (3H, m), 3.00-3.33 (4H, m),
3.95, 3.96 (合わせて2H, それぞれq, $J=7.3\text{ Hz}$),
5.33 (1H, br s), 6.54-6.76 (2H, m), 6.
65 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$),
7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)。

遊離塩基 (100 mg) をイソプロパノール (3 ml) に溶解し、塩
化水素含有のイソプロパノール溶液を添加して弱酸性とし、溶液を減圧
下留去する。残渣に酢酸エチルを加え、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒ
ドロキシ-2-(7-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-

ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩を白色の結晶性粉末として 90 mg (収率: 83%) 得る。

[実施例 6]

実施例 5 の方法に準じて、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (実施例 3 の化合物) (0.20 g) の脱ベンジル化を行い、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを 0.14 g (収率: 84%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.23-1.49 (5H, m), 1.62-1.86 (3H, m), 2.10-2.35 (1H, m), 2.66-2.93 (3H, m), 3.00-3.37 (4H, m), 3.88, 3.89 (合わせて 2H, それぞれ t, $J=6.1\text{ Hz}$), 5.33 (1H, br s), 6.54-6.74 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)。

遊離塩基 (140 mg) を実施例 5 の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩を 120 mg (収率: 78%) 得る。

[実施例 7]

アルゴン気流下、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミ

ノエチル] カルボスチリル (270 mg) (実施例1の化合物) の塩化メチレン (24 ml) 溶液を内温 -30℃以下で三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (1M溶液) を4 ml 滴下する。滴下終了後、徐々に室温まで戻し、そのまま攪拌する。1時間後反応液を水にあげ、アンモニア水で弱塩基性とする。析出した結晶をろ過、水洗した後乾燥し、淡黄褐色の粉末として8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを76 mg (収率: 40%) 得る。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

1.40-1.65 (1H, m), 1.88-2.10 (1H, m), 5.09-5.20 (1H, m), 6.46-6.56 (3H, m), 6.85 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 7.13 (1H, dd), 8.20 (1H, dd), 8.98 (1H, br s).

また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩を淡黄褐色の粉末として60 mg (収率: 85%) 得る。

[実施例8]

実施例7の方法に準じて、ベンジル体 (実施例1の化合物) (0.18 g) から8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを得、この化合物を再度メタノール (10 ml) に溶解させる。室温攪拌下、ジアゾメタンのエーテル溶液を過剰量加え、一晩放置する。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水=100:4:0.1) に付し、8-メトキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-メトキ

シー 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カ
ルボスチリルを黄色のガラス状粉末として 59 mg (収率: 39%) 得
る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

5 1.52-1.70 (1H, m), 1.98-2.13 (1H, m),
2.52-3.10 (7H, m), 3.75, 3.76 (合わせて 3H,
それぞれ s), 3.94 (3H, s), 5.13 (1H, dd, $J=3.4$ Hz, 9.3 Hz), 6.57 (2H, t, $J=2.4$ Hz), 6.
62 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.3 Hz),
10 6.93 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
8.10, 8.11 (合わせて 1H, それぞれ d, $J=9.8$ Hz)。

また、実施例 5 の方法に準じて塩酸塩とし、8-メトキシ-5-[1-
ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-
15 2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩を淡黄色の粉末
として 53 mg (収率: 82%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.80-1.98 (1H, m), 2.30-2.44 (1H, m),
2.80-3.05 (3H, m), 3.20-3.43 (3H, m),
20 3.52-3.68 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.04 (3H,
s), 5.54 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 6.68 (1H, m),
6.72 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.3 Hz), 6.83 (1H,
d, $J=9.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.
26 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
25 8.57 (1H, d, $J=9.8$ Hz)。

[実施例 9]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.4 g)
と2-アミノテトラリン (1.2 g) のイソプロピルアルコール (15 ml)
混合溶液を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロロホルム：メタノール：
濃アンモニア水 = 100 : 4 : 0.1) に付し、8-ベンジルオキシ-
5-[1-ヒドロキシ-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナ
フチル) アミノエチル] カルボスチリルを無色の油状物として0.31 g
(収率：52%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.52-1.72 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m),
2.50-3.13 (7H, m), 5.10 (1H, dd, $J=3.4\text{ Hz}$,
9.3 Hz), 5.15 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=9.$
8 Hz), 6.98-7.13 (5H, m), 7.26 (1H, d, J
= 8.3 Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 8.10, 8.11
(合わせて1H, それぞれd)。

[実施例10]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(1, 2, 3, 4
-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (0.
30 g) のメタノール (20 ml) 溶液にギ酸アンモニウム (0.5 g)
を加え、室温で10分攪拌する。反応液に10% Pd-C (0.10 g)
を加え、室温で2時間攪拌する。更に、ギ酸アンモニウム (1.0 g)
を加え、室温で2時間攪拌する。原料の消失を確認後、触媒をろ別、残
渣に水を加え、ODSショートカラムクロマトグラフィーで精製する。
即ち、溶離液として始め、イオン交換水のみで流し、目的物をODSに
吸着させる。次に、カラム内を十分量のイオン交換水で洗浄後、MeOH
で目的物を溶出させると油状物として8-ヒドロキシ-5-[1-ヒド

ロキシ-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノ
エチル] カルボスチリルを106mg (収率: 46%) 得る。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1. 77-2. 00 (1H, m), 2. 28-2. 45 (1H, m),
5 2. 80-3. 07 (3H, m), 3. 15-3. 40 (3H, m),
3. 50-3. 66 (1H, m), 5. 44 (1H, dt), 6. 69
(1H, d, J=9. 8Hz), 7. 05 (1H, d, J=8. 3Hz),
7. 32 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 39 (1H, d, J=9.
8Hz), 8. 51 (1H, s)。

10 また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-
ヒドロキシ-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)
アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩を得る。

[実施例11]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0. 6g)
15 と2-アミノ-7-エトキシカルボニルメトキシテトラリン (2. 5g)
のイソプロピルアルコール (30ml) 混合溶液を8時間加熱還流した
後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶離液…クロロホルム: メタノール: 濃アンモニア水=100: 4:
0. 1) に付し、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-
20 エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-
ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを無色の油状物として0. 35g
(収率: 38%) 得る。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1. 30 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 50-1. 70 (1H,
25 m), 2. 00-2. 14 (1H, m), 2. 51-3. 18 (7H,
m), 4. 26 (2H, q, J=6. 8Hz), 4. 57 (2H, s),

5. 08 (1H, dd, $J=3.4\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 5. 18 (2H, s), 6. 60–6. 63 (1H, m), 6. 68 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 6. 70 (1H, dd, $J=2.9\text{ Hz}$, 8.3 Hz), 7. 02 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7. 27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
5 7. 39–7. 44 (5H, m), 8. 11, 8. 12 (合わせて1H, それぞれd, $J=10.3\text{ Hz}$)。

[実施例12]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル (0. 29 g) のメタノール (10 ml)
10 溶液にギ酸アンモニウム (0. 5 g) を加え、室温で10分攪拌した後、反応液に10% Pd-C (0. 15 g) を加え、さらに室温で2時間攪拌する。触媒をろ別後、残渣に水を加え、上澄を廃棄する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液…クロロホルム: メタノール =
15 10: 1) で精製後、酢酸エチルを用いて結晶化させ、淡黄色の結晶として8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを130 mg (収率: 54%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 1. 27 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1. 75–1. 98 (1H, m), 2. 23–2. 40 (1H, m), 2. 77–3. 60 (7H, m), 4. 23 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4. 64 (2H, s),
5. 40 (1H, dt, $J=6.4\text{ Hz}$), 6. 68–6. 76 (3H, m), 7. 03 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 31, 7. 32 (合
25 わせて1H, それぞれd, $J=8.3\text{ Hz}$), 8. 39 (1H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 8. 50 (1H, s)。

また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

5 [実施例13]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(実施例11の化合物)(60mg)のエタノール(2ml)溶液に10% Pd-C(10mg)を加え、常圧下、
10 室温で1晩攪拌し、水素添加を行う。原料および実施例4の化合物がTLC上消失したことを確認した後、触媒をろ別する。ろ液を減圧下留去すると白色の結晶性粉末として8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを
15 20mg(収率: 40%)得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1. 27 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1. 75-2. 00 (1H, m), 2. 26-2. 43 (1H, m), 2. 59 (2H, t), 2. 74-3. 40 (8H, m), 3. 43-3. 68 (1H, m), 4. 23 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 4. 64 (2H, s), 5. 12-5. 25 (1H, m), 6. 70 (1H, br s), 6. 74 (1H, dd), 6. 79 (1H, d), 7. 03 (1H, d), 7. 13, 7. 14 (合わせて1H, それぞれd)。

遊離塩基(16mg)をイソプロパノール(3ml)に溶解し、塩化
25 水素含有のイソプロパノール溶液を添加して弱酸性とし、溶液を減圧下留去する。残渣に酢酸エチルを加え、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒド

ロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]-3, 4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩を白色の結晶性粉末として16mg(収率:93%)得る。

5 [実施例 14]

8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(実施例12の化合物)(30mg)のメタノール(5ml)溶液に濃アンモニア水2mlを加えて封管し、外温65~
10 70℃で3時間攪拌する。実施例5と同様の操作法(ODSカラムクロマトグラフィー)で処理し、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-カルバモイルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを17mg(収率:65%)得る。

15 ¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm:

1.50-1.74(1H, m), 2.00-2.13(1H, m),
2.50-3.08(7H, m), 4.41, 4.42(合わせて2H, それぞれs), 5.17-5.27(1H, m), 6.62-6.78
(4H, m), 6.94-7.03(2H, m), 7.21, 7.22
20 (合わせて1H, それぞれd), 8.37, 8.38(合わせて1H, それぞれd)。

また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-カルバモイルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を
25 淡黄褐色の粉末として得る。

[実施例 15]

8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボ
ニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノ
エチル] カルボスチリル・塩酸塩 (50 mg) のエタノール (5 ml)
溶液に 70% エチルアミン水溶液 2 ml を加えて封管し、外温 70℃ で
5 6. 5 時間攪拌する。実施例 14 と同様の操作法 (ODS カラムクロマ
トグラフィー) で処理した後、分取用 TLC で再精製し、8-ヒドロキシ
5-[1-ヒドロキシ-2-(7-N-エチルカルバモイルメトキシ-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カ
ルボスチリルを 18 mg (収率: 39%) 得る。

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

1. 14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1. 62-1. 82 (1H,
m), 2. 15-2. 26 (1H, m), 2. 63-2. 95 (3H,
m), 3. 00-3. 40 (6H, m), 4. 41, 4. 42 (合わ
せて 2H, それぞれ s), 5. 24-5. 40 (1H, m), 6. 62
15 -6. 80 (3H, m), 7. 00 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.
26 (1H, d, J=8.3 Hz), 8. 39 (1H, d, J=9.8 Hz)。

また、実施例 5 の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1
-ヒドロキシ-2-(7-N-エチルカルバモイルメトキシ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・
20 塩酸塩を淡黄褐色の粉末として得る。

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリルおよび適当に
選ばれた 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン誘導体 (テトラリン
誘導体) を用いて前記実施例 11 および 12 の製造方法に従って下記に
示す化合物を製造した。

25 [実施例 16]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0. 46 g)

と2-アミノ-7-エトキシカルボニルプロポキシテトラリン (1.31 g) から、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルプロポキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを0.39 g (収率: 44%) 得る。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.50-1.70 (1H, m), 2.09 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.04-2.11 (1H, m), 2.50 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.61-3.02 (9H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.08 (1H, dd, $J=3.1\text{ Hz}, 9.2\text{ Hz}$), 5.18 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.39-7.44 (5H, m), 8.12 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)。

[実施例 17]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルプロポキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (実施例 16 の化合物) (0.39 g) から、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルプロポキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを93 mg (収率: 28%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.10-2.30 (1H, m), 2.49 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.70-3.40 (7H, m),

m), 3.96 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.85 (2H, br s), 5.30–5.40 (1H, m), 6.63–6.72 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1.8 Hz), 8.38 (1H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$), 8.55 (1H, s)。

また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルプロポキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.24 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.80–2.00 (1H, m), 2.04 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 2.30–2.40 (1H, m), 2.49 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 2.80–3.62 (7H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.86 (2H, br s), 5.46 (1H, t), 6.68 (1H, br s), 6.73 (1H, dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2.40 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$)。

[実施例18]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.45 g) と2-アミノ-7-エトキシカルボニルブトキシテトラリン (1.34 g) から、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルブトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを0.42 g (収率: 47%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 25 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1. 55-1. 70 (1H, m), 1. 80 (4H, br s), 2. 00-2. 10 (1H, m), 2. 37 (2H, br s), 2. 55-3. 20 (7H, m), 3. 93 (2H, br s), 4. 13 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 5. 09 (1H, dd, 9.3 Hz), 5. 18 (2H, s), 6. 59 (1H, s), 6. 68 (2H, d, $J=10.3\text{ Hz}$), 6. 99 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 04 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 27 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7. 30-7. 50 (5H, m), 8. 12 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)。

[実施例 19]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルブトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(実施例 18の化合物)(0. 42 g)から, 8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルブトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを155 mg(収率: 43%)得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1. 23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 75 (5H, br s), 2. 16-2. 30 (1H, m), 2. 36 (2H, br s), 2. 70-2. 90 (3H, m), 3. 00-3. 33 (7H, m), 3. 89 (2H, br d), 4. 10 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 88 (2H, br s), 5. 45 (1H, t), 6. 60 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 6. 64 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6. 93 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 00 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7. 27 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8. 42 (1H, d, $J=9.$

8 Hz)。

また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルブトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1. 24 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 70-2. 00 (5H, m), 2. 36-2. 40 (3H, m), 2. 90-3. 60 (7H, m), 3. 92 (2H, t), 4. 11 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 87 (2H, br s), 5. 49 (1H, t), 6. 68 (1H, br s), 6. 73 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$), 6. 85 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7. 02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 11 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7. 42 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8. 59 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$)。

15 [実施例20]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0. 46 g) と2-アミノ-7-エトキシカルボニルペンチルオキシテトラリン (1. 45 g) から、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを0. 52 g (収率: 55%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 25 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 49-1. 81 (9H, m), 2. 00-2. 10 (1H, m), 2. 33 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2. 50-3. 20 (7H, m), 3. 92 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4. 13 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5. 08 (1H,

dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 9.1 Hz), 5.18 (2H, s), 6.59
(1H, s), 6.68 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.69 (1H,
d, $J = 9.8 \text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), $7.$
 04 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$),
5 $7.40 - 7.44$ (5H, m), 8.12 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)。

[実施例 21]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカル
ボニルペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチ
ル) アミノエチル] カルボスチリル (実施例 20 の化合物) (0.52 g)
10 から, 8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカル
ボニルペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチ
ル) アミノエチル] カルボスチリルを 257 mg (収率: 59%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.23 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), $1.48 - 1.78$ (7H,
15 m), $2.00 - 2.20$ (1H, m), 2.34 (2H, t, $J = 7.$
 3 Hz), $2.60 - 3.20$ (7H, m), 3.92 (2H, t, J
 $= 7.3 \text{ Hz}$), 4.86 (2H, br s), 5.30 (1H, t),
 $6.59 - 6.67$ (2H, m), 6.67 (1H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$),
 6.96 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 8.$
20 5 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 8.39 (1H,
d, $J = 9.8 \text{ Hz}$)。

また、実施例 5 の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1
-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルペンチルオキシ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・
25 塩酸塩を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1. 24 (3 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.48-1.78 (7 H, m), 2.33 (3 H, t), 2.80-3.40 (6 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.92 (2 H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.11 (2 H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.87 (2 H, br s), 5.51 (1 H, t), 6.67 (1 H, br s), 6.72 (1 H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2.4 Hz), 6.84 (1 H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$), 7.01 (1 H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.11 (1 H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.42 (1 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.60 (1 H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$)。

10 [実施例 22]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.23 g) と2-アミノ-7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ) テトラリン (0.59 g) から、8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを0.25 g (収率: 58%) 得る。

1 H-NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.20-1.90 (10 H, m), 2.01-2.10 (1 H, m), 2.53-3.20 (7 H, m), 3.68 (2 H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.93 (2 H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 5.08 (1 H, dd, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 6.1 Hz), 5.18 (2 H, s), 6.60 (1 H, s), 6.69 (2 H, d, $J = 10.4 \text{ Hz}$), 6.99 (1 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.04 (1 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.27 (1 H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 7.33-7.50 (5 H, m), 8.12 (1 H, d, $J = 9.8 \text{ Hz}$)。

[実施例 23]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(実施例22の化合物)(0.25g)から、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを148mg(収率:72%)得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.35-1.50 (6H, m), 1.50-1.82 (1H, m),
2.00-2.18 (1H, m), 2.50-3.05 (7H, m),
3.57 (2H, dd, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.92 (2H, dd, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.86 (3H, s), 5.20 (1H, t), 6.58-6.66 (3H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)。

また、実施例5の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-(5-ヒドロキシペンチルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.40-2.00 (7H, m), 2.30-2.40 (1H, m),
2.80-3.40 (6H, m), 3.50-3.70 (3H, m),
3.93 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.86 (3H, br s),
5.51 (1H, t), 6.68 (1H, br s), 6.72 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)。

8 H z)。

[実施例 2 4]

8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボ
ニルペンチルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)
5 アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩(実施例 2 1の化合物)(78 mg)
のエタノール-イオン交換水(1:1)溶液に10% Pd-Cを加え、
3気圧下、室温で攪拌し、水素添加を行う。原料および実施例 2 0の化
合物がTLC上消失したことを確認した後、触媒をろ別する。ろ液を減
10 圧下留去後、残渣に塩酸-エタノール溶液を加えて塩酸塩として8-ヒ
ドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルペン
チルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエ
チル]-3, 4-ジヒドロカルボスチリルを42 mg(収率: 54%)
得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

15 1.23 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.20-2.00 (7H, m), 2.33 (3H, t), 2.50-3.30 (10H, m), 3.50-3.70 (1H, m), 3.92 (2H, t) 4.11 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.86 (2H, br s), 5.20 (1H, br s), 6.70 (2H, d), 6.80 (1H, d), 7.00
20 (1H, d), 7.13 (1H, d)。

[実施例 2 5]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル(0.5 g)
と(R)-2-アミノ-7-メトキシテトラリン(0.72 g)のイソ
プロピルアルコール(20 ml)混合溶液を8時間加熱還流する。溶媒
25 を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液
…クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水=100:4:0.1)

に付し、淡黄色油状物として 8-ベンジルオキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを 0.41 g (収率: 51%) 得た。

5 [実施例 26]

実施例 25 で得た 8-ベンジルオキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル (0.14 g) の脱ベンジル化を CTH 法 (実施例 5 を参照) で行い、8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
10 ドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを 69 mg (収率: 61%) 得る。

実施例 5 の方法に準じて塩酸塩とし、8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
15 ドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル (2 種光学異性体混合物) を得る。

 [実施例 27]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.8 g) と (S)-2-アミノ-7-メトキシテトラリン (1.2 g) のイソプロ
20 ピルアルコール (35 ml) 混合溶液を 11 時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロロホルム: メタノール: 濃アンモニア水 = 100: 4: 0.1) に付し、淡黄色油状物として 8-ベンジルオキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトロヒド
25 ロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを 0.53 g (収率: 41%) 得る。

[実施例 28]

実施例 27 の化合物の脱ベンジル化を CTH 法で行い、8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩 (2 種光学異性体混合物) を得る。

[実施例 29]

実施例 25 で得た 8-ベンジルオキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル (0.35 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.25 ml) を加え、氷冷攪拌下、(S)-(-)-N-(トリフルオロアセチル)プロリルクロライドの 0.1 M 塩化メチレン溶液 (15 ml) を滴下する。滴下終了後、室温に戻し 1 時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロロホルム:メタノール=100:1) に付し、生成したジアステレオマーを分離する。先に溶出する画分をジアステレオマー (α)、後に溶出する画分をジアステレオマー (β) とし、それぞれジアステレオマー (α) を無色油状物として 192 mg, ジアステレオマー (β) を無色油状物として 248 mg 得る。

[実施例 30]

実施例 29 で得たジアステレオマー (α) (192 mg) をエタノール (10 ml) に溶解した後、1 N NaOH 水溶液 (3 ml) を加え、室温で一晩攪拌する。原料の消失を TLC で確認後、1 N 塩酸水溶液 (3.5 ml) を加える。さらに反応液にアンモニア水を加えて弱塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥する。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液…クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝100：4：0.1）に付し、8-ベンジルオキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを無色油状物として99mg得る。

$$[\alpha]_D = +73.3^\circ \quad (c = 0.99, \text{CHCl}_3)$$

同様に実施例29で得たジアステレオマー(β)(248mg)から8-ベンジルオキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを無色油状物として106mg得る。

$$[\alpha]_D = +0.6^\circ \quad (c = 1.06, \text{CHCl}_3)$$

[実施例31]

8-ベンジルオキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(99mg)のメタノール(5ml)溶液にギ酸アンモニウム(0.6g)を加え、室温で10分攪拌した。続いてギ酸アンモニウム(0.6g)と10%Pd-C(30mg)を加え、室温で2時間攪拌した。再度、ギ酸アンモニウム(0.6g)と10%Pd-C(30mg)を加え、攪拌する。TLC上、原料の消失を確認後、触媒をろ別、残渣に水を加え、ODSショートカラムクロマトグラフィーで精製する。即ち、溶離液として初めイオン交換水のみで流し、目的物をODSに吸着させる。次に、カラム内を十分量のイオン交換水で洗浄後、メタノールで目的物を溶出させると油状物として8-ヒドロキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを淡

黄色粉末として59 mg (収率: 74%) 得る。

常法に従って塩酸塩とし、白色の結晶性粉末として8-ヒドロキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$[\alpha]_D = +84.0^\circ$ ($c = 0.44$, MeOH)

[実施例32]

実施例31の方法に準じて、8-ベンジルオキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル (106 mg) から8-ヒドロキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを淡黄色粉末として52 mg (収率: 62%) 得る。

常法に従って塩酸塩とし、白色の結晶性粉末として8-ヒドロキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2R)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$[\alpha]_D = +25.9^\circ$ ($c = 0.39$, MeOH)

[実施例33]

実施例27で得た8-ベンジルオキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル (0.49 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.35 ml) を加え、氷冷攪拌下、(S)-(-)-N-(トリフルオロアセチル)プロリルクロライドの0.1 M塩化メチレン溶液 (19 ml) を滴下する。滴下終了後、室温に戻し20分攪拌する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽

出、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液…クロロホルム：メタノール＝１００：１）に付し、生成したジアステレオマーを分離する。先に溶出する画分をジアステレオマー（ α ）、後に溶出する画分をジアステレオマー（ β ）とし、それぞれジアステレオマー（ α ）を無色油状物として３４０ｍｇ、ジアステレオマー（ β ）を無色油状物として３３２ｍｇ得る。

[実施例 3 4]

実施例 3 3 で得たジアステレオマー（ α ）（３４０ｍｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解した後、１Ｎ ＮａＯＨ水溶液（３．５ｍｌ）を加え、室温で一晩攪拌する。原料の消失をＴＬＣで確認後、１Ｎ 塩酸水溶液（３．６ｍｌ）を加える。さらに反応液にアンモニア水を加えて弱塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液…クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝１００：４：０．１）に付し、８－ベンジルオキシ－５－〔（１Ｓ）－ヒドロキシ－（２Ｓ）－（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２－ナフチル）アミノエチル〕カルボスチリルを無色油状物として１８４ｍｇ得る。

20 $[\alpha]_D = -0.4^\circ$ ($c = 1.36$, CHCl_3)

同様に実施例 3 3 で得たジアステレオマー（ β ）（３３０ｍｇ）から（－）－８－ベンジルオキシ－５－〔（１Ｒ）－ヒドロキシ－（２Ｓ）－（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－２－ナフチル）アミノエチル〕カルボスチリルを無色油状物として１７７ｍｇ得る。

25 $[\alpha]_D = -72.1^\circ$ ($c = 1.45$, CHCl_3)

[実施例 3 5]

8-ベンジルオキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(155mg)のメタノール(5ml)溶液にギ酸アンモニウム(0.6g)を加え、室温で10分攪拌した。続いて10% Pd-C(70mg)を加え、室温で2時間攪拌した。再度、ギ酸アンモニウム(1.0g)と10% Pd-C(30mg)を加え、攪拌する。TLC上、原料の消失を確認後、触媒をろ別、残渣にイオン交換水を加え、ODSショートカラムクロマトグラフィーで精製する。即ち、溶離液として始め、イオン交換水のみで流し、目的物をODSに吸着させる。次に、カラム内を十分量のイオン交換水で洗浄後、MeOHで目的物を溶出させると油状物として8-ヒドロキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを淡黄色粉末として84mg(収率:67%)得る。

15 常法に従って塩酸塩とし、淡黄色粉末として8-ヒドロキシ-5-[(1S)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$[\alpha]_D = -25.3^\circ$ (c=0.62, MeOH)

[実施例36]

20 実施例35の方法に準じて、8-ベンジルオキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリル(160mg)から8-ヒドロキシ-5-[(1R)-ヒドロキシ-(2S)-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノエチル]カルボスチリルを淡黄色粉末として73mg(収率:57%)得る。

25 常法に従って塩酸塩とし、白色の結晶性粉末として8-ヒドロキシ-

5 - [(1R) - ヒドロキシ - (2S) - (7 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩を得る。

$$[\alpha]_D = -88.6^\circ \quad (c = 0.53, \text{MeOH})$$

5 [実施例 37]

8 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニルカルボスチリル (0.48 g) と (R) - 2 - アミノ - 7 - エトキシカルボニルメトキシテトラリン (1.0 g) のイソプロピルアルコール (25 ml) 混合溶液を 12 時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水 = 100 : 4 : 0.1) に付し、淡黄色油状物として 8 - ベンジルオキシ - 5 - [(1RS) - ヒドロキシ - (2R) - (7 - エトキシカルボニルメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトロヒドロ - 2 - ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを無色油状物として 0.32 g (収率 : 36%) 得る。

15 [実施例 38]

8 - ベンジルオキシ - 5 - [(1RS) - ヒドロキシ - (2R) - (7 - エトキシカルボニルメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトロヒドロ - 2 - ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (100 mg) の脱ベンジル化を CTH 法で行い、8 - ヒドロキシ - 5 - [(1RS) - ヒドロキシ - (2R) - (7 - エトキシカルボニルメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトロヒドロ - 2 - ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを淡黄色油状物として 40 mg (収率 : 48%) 得る。

常法に従って塩酸塩とし、淡黄褐色の結晶性粉末として 8 - ヒドロキシ - 5 - [(1RS) - ヒドロキシ - (2R) - (7 - エトキシカルボニルメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩 (2 種光学異性体混合物) を得る。

[実施例 39]

実施例 37 の方法に準じ、8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.5 g) と (S)-2-アミノ-7-エトキシカルボニルメトキシテトラリン (1.0 g) から 8-ベンジルオキシ-5-
5 [(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを無色油状物として 0.53 g (収率: 57%) 得る。

[実施例 40]

8-ベンジルオキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-
10 -エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (500 mg) の脱ベンジル化を CTH 法で行い、8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テ
15 -トラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを淡黄褐色の結晶性粉末として 165 mg (収率: 40%) 得る。常法に従って塩酸塩とし、淡黄褐色の結晶性粉末として 8-ヒドロキシ-5-[(1RS)-ヒドロキシ-(2S)-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テ
20 -トラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・塩酸塩 (2 種光学異性体混合物) を得る。

[実施例 41]

8-ベンジルオキシ-5-オキシラニルカルボスチリル (0.29 g) と 2-アミノ-6-メトキシテトラリン (0.46 g) のイソプロピルアルコール (10 ml) 混合溶液を加熱還流した後、溶媒を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液…クロロホルム: メタノール: 濃アンモニア水 = 100: 4: 0.1) に付し、淡
25 黄色油状物として 8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6

ーメトキシー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを0.34 g (収率: 71%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1. 51-1. 70 (1H, m), 2. 00-2. 10 (1H, m),
5 2. 50-3. 10 (7H, m), 3. 76 (3H, s), 5. 10 (1H, dd), 5. 16 (2H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 64 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 6. 69 (1H, br s), 6. 95 (1H, dd, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 01 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 26 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7. 39-7. 43 (5H, m),
10 8. 11, 8. 12 (合わせて1H, それぞれd)。

[実施例 42]

実施例41で得た8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル (0.15 g) を用いて実施例10の方法 (CTH
15 法) に従って脱ベンジル化を行い、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルを108 mg (収率: 95%) 得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

20 1. 60-1. 80 (1H, m), 2. 10-2. 30 (1H, m), 2. 60-3. 28 (7H, m), 3. 74 (3H, s), 4. 89 (2H, br s), 5. 25-5. 37 (1H, m), 6. 63-6. 70 (3H, m), 6. 95-7. 02 (2H, m), 7. 27 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8. 38 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)。

25 [実施例 43]

8-ベンジルオキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボ
スチリル (実施例 41 の化合物) (138 mg) の塩化メチレン (15 ml)
溶液を -40 °C に冷却した後、三臭化ホウ素の塩化メチレン (1 M 溶液)
を 1.8 ml 滴下する。滴下後、徐々に室温まで戻し、2 時間攪拌する。

- 5 メタノール (10 ml) を反応液に加え、1 時間攪拌後、溶媒を減圧下
留去する。残渣を p-TLC (プレパラティブ薄層クロマトグラフィー:
展開液 クロロホルム: メタノール = 10:3) を用いて分取し、8-
ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル・
10 臭化水素酸を 61 mg (収率: 46%) 得る。

1H-NMR (CD₃OD) δ ppm:

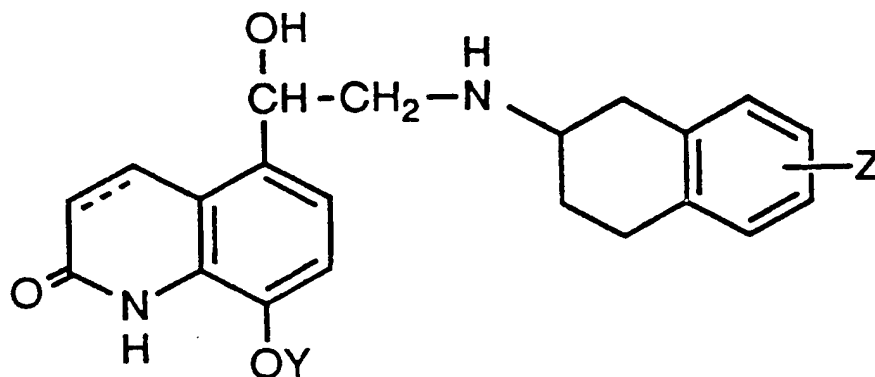
- 1.80-2.00 (1H, m), 2.30-2.50 (1H, m),
2.80-3.70 (7H, m), 4.91 (2H, s), 5.18 (1H,
b r d), 6.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.57 (1H,
15 d d, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.
3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.08 (1H,
d, J = 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.
49 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

20

25

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



[I]

10

(式中、-OYは水酸基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基または保護された水酸基であり、Zは水素原子か、あるいは置換基として水酸基、アルコキシ基、または-OCH₂-A基を表し、Aは置換基として低級アルコキシカルボニル基、N置換または非置換のカルバモイル基あるいは低級アルコキシカルボニル基または水酸基を有する炭素数1～4個の直鎖状のアルキレン鎖であり、3、4位の点線は3、4位が飽和もしくは二重結合であることを表す。)で示されるカルボスチリル誘導体及び薬理学的に許容されるその塩。

15

2. -OYは水酸基、炭素数1～4個のアルコキシ基またはベンジル基であり、Zは水素原子か、或いは置換基として水酸基、炭素数1～5個のアルコキシ基である請求項1に記載の化合物。

20

3. -OYは水酸基、炭素数1～4個のアルコキシ基またはベンジル基であり、Zは-OCH₂-A基を表し、Aは置換基として炭素数1～4個のアルコキシカルボニル基、N置換または非置換のカルバモイル基あるいは炭素数1～4個のアルコキシカルボニル基、または水酸基を有する直鎖状の炭素数1～4個のアルキレン鎖を有する請求項1に記載の

25

化合物。

4. カルボスチリル基の5位に置換している不斉炭素が絶対配置 (R) を有している請求項1乃至請求項3のいずれかに記載の化合物。

5. 8-ヒドロキシ-5-[(1R) -ヒドロキシ- (2R) - (7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル、8-ヒドロキシ-5-[(1R) -ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] -3, 4-ジヒドロカルボスチリル、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-エトキシカルボニルブトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリル、8-メトキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノエチル] カルボスチリルである請求項1記載のカルボスチリル誘導体及び薬理的に許容されるその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D215/26//A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D215/26, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 51-136684 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), November 26, 1976 (26. 11. 76), (Family: none)	1-5
Y	JP, A, 51-128982 (Yoshinari Higuchi), November 10, 1976 (10. 11. 76), (Family: none)	1-5
Y	JP, A, 52-283 (Otsuka Pharmaceutical January 5, 1977 (05. 01. 77), (Family: none)	1-5
Y	JP, A, 52-77068 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), June 29, 1977 (29. 06. 77), (Family: none)	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 11, 1993 (11. 05. 93)

Date of mailing of the international search report

June 1, 1993 (01. 06. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl.³ C 07 D 215 / 26 // A 61 K 31 / 47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl.³ C 07 D 215 / 26, A 61 K 31 / 47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 51-136684(大塚製薬株式会社), 26. 11月, 1976(26. 11. 76)(ファミリーなし)	1-5
Y	JP, A, 51-128982(樋口 佳成), 10. 11月, 1976(10. 11. 76)(ファミリーなし)	1-5
Y	JP, A, 52-283(大塚製薬株式会社), 5. 1月, 1977(05. 01. 77)(ファミリーなし)	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 05. 93

国際調査報告の発送日

01.06.93

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐野 豊博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

様式PCT/ISA/210(第2ページ)(1992年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 52-77068 (大塚製薬株式会社), 29. 6月. 1977 (29. 06. 77) (ファミリーなし)	1 - 5